

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



11 Veröffentlichungsnummer: **0 463 592 A1**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 91110343.0

51 Int. Cl.⁵: **C07D 213/89**

22 Anmeldetag: 22.06.91

30 Priorität: 28.06.90 DE 4020570

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.01.92 Patentblatt 92/01

64 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
Postfach 80 03 20
W-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

72 Erfinder: **Baader, Ekkehard, Dr.**
Amselweg 14
W-6240 Königstein/Taunus(DE)
Erfinder: **Bickel, Martin, Dr.**
Mittelstedter Weg 3
W-6380 Bad Homburg(DE)
Erfinder: **Günzler-Pukall, Volkmar, Dr.**
Gross-Seelheimer Strasse 13
W-3550 Marburg(DE)

54 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxyde, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung.

57 Es werden 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide vorgestellt, die als Fibrosuppressiva und Immunsuppressiva wirksam sind. Ebenso sind die genannten Verbindungen zur Behandlung von Störungen des Stoffwechsels von Collagen und collagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von C1_q geeignet.

USSN: 10/619,662 FILED: 07/15/2003
PC25132A

1V 265 592 A1
EP 0 463 592 0 EP

Verbindungen, die die Enzyme Prolin- und Lysinhydroxylase inhibieren, bewirken eine sehr selektive Hemmung der Kollagenbiosynthese durch Beeinflussung der kollagenspezifischen Hydroxylierungsreaktionen. In deren Verlauf wird Protein-gebundenes Prolin oder Lysin durch die Enzyme Prolin- bzw. Lysinhydroxylase hydroxyliert. Wird diese Reaktion durch Inhibitoren unterbunden, so entsteht ein nicht funktionsfähiges, unterhydroxyliertes Kollagenmolekül, das von den Zellen nur in geringer Menge in den extrazellulären Raum abgegeben werden kann. Das unterhydroxylierte Kollagen kann außerdem nicht in die Kollagenmatrix eingebaut werden und wird sehr leicht proteolytisch abgebaut. Als Folge dieser Effekte verringert sich insgesamt die Menge des extrazellulär abgelagerten Kollagens.

Inhibitoren der Prolinhydroxylase sind deshalb geeignete Substanzen in der Therapie von Erkrankungen, in denen die Ablagerung von Kollagenen maßgeblich zum Krankheitsbild beiträgt. Hierzu gehören u.a. Fibrosen der Lunge, Leber und Haut (Skleroderma) sowie die Atherosklerose.

Es ist bekannt, daß die Inhibierung der Prolinhydroxylase durch bekannte Inhibitoren wie α,α' -Dipyridyl zu einer Hemmung der C1_q-Biosynthese von Makrophagen führt (W. Müller et al., FEBS Lett. 90 (1978), 218; Immunobiology 155 (1978), 47). Dadurch kommt es zu einem Ausfall des klassischen Weges der Komplementaktivierung. Inhibitoren der Prolinhydroxylase wirken daher auch als Immunsuppressiva, z.B. bei Immunkomplexkrankheiten.

Es ist bekannt, daß das Enzym Prolinhydroxylase durch Pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäure effektiv gehemmt wird (K. Majamaa et al., Eur. J. Biochem. 138 (1984) 239-245). Diese Verbindungen sind in der Zellkultur allerdings nur in sehr hohen Konzentrationen als Hemmstoffe wirksam (Tschank, G. et al., Biochem. J. 238 (1987) 625-633).

In der DE-A 34 32 094 werden Pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäurediester mit 1-6 C-Atomen im Esteralkylteil als Arzneimittel zur Inhibierung der Prolin- und Lysinhydroxylase beschrieben.

Diese niedrig-alkylierten Diester haben jedoch den Nachteil, daß sie zu schnell im Organismus zu den Säuren gespalten werden und nicht in genügend hoher Konzentration an ihren Wirkort in der Zelle gelangen und damit für eine eventuelle Verabreichung als Arzneimittel weniger geeignet sind.

Die DE-A 37 03 959, DE-A 37 03 962 und DE-A 37 03 963 beschreiben in allgemeiner Form gemischte Ester/Amide, höher alkylierte Diester und Diamide der Pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäure, die die Kollagenbiosynthese im Tiermodell wirksam hemmen. So wird in der DE-A 37 03 959 unter anderem die Synthese von N,N'-Bis(2-methoxyethyl)-pyridin-2,4-dicarbonsäurediamid und N,N'-Bis(3-isopropoxypropyl)-pyridin-2,4-dicarbonsäurediamid beschrieben.

In den deutschen Patentanmeldungen P 38 26 471.4 und P 38 28 140.6 wird ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von N,N'-Bis(2-methoxyethyl)-pyridin-2,4-dicarbonsäurediamid vorgeschlagen.

Die deutsche Patentanmeldung P 39 24 093.2 schlägt neue N,N'-Bis(alkoxyalkyl)-pyridin-2,4-dicarbonsäurediamide vor.

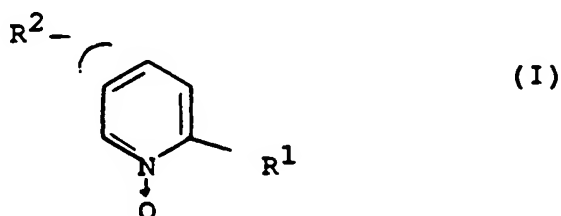
Die deutsche Patentanmeldung P 40 01 002.3 beschreibt die Verwendung von Pyridin-2,4- und 2,5-dicarbonsäuredi-(nitroxyalkyl)amide zur Herstellung von Prolin- und Lysinhydroxylase hemmenden Arzneimitteln.

Sowohl Pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäurediamid (Hirakata et al., J. pharm. Soc. Japan 77 (1957) 219 und Häring et al., Helv. 37 (1954) 147, 153) als auch Pyridin-2,4 und -2,5-dicarbonsäuredihydrazid (Itai et al., Bl. nation. hyg. Labor. Tokyo, 74 (1956) 115, 117 und Shinohara et al., Chem. High Polymers Japan, 15 (1958) 839) sind bereits als Tuberkulosemittel bekannt.

In der JP 53/28175 (78/28175) werden N,N'-bis(2-nitrooxyethyl)pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäurediamide als Substanzen mit vasodilatatorischer Wirkung beschrieben.

Überraschend wurde nun gefunden, daß 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der unten angegebenen allgemeinen Formel I sowie die physiologisch verträglichen Salze die Lysin- und Prolinhydroxylase im Tiermodell wirksam inhibieren.

Die Erfindung betrifft dementsprechend 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der allgemeinen Formel I



5	worin	
	R ¹	-C(O)-X-R ³ bedeutet, wobei
	X	O oder -N(R ^{3'})-bedeutet und
	R ³	Wasserstoff, C ₁ -C ₁₂ -Alkyl, C ₂ -C ₁₂ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₂ -Alkynyl, nichtbenzoanneliertes oder benzoanneliertes C ₅ -C ₇ -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R ³ genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder mehreren gleichen oder unterschiedlichen Resten R ⁴ , wobei
10	R ⁴	Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Nitroxy, Amino, Carboxyl, C ₁ -C ₄ -Alkoxy, C ₁ -C ₄ -Alkoxy-carbonyl, C ₁ -C ₄ -Alkyl- oder -dialkylamino, Indolyl oder Phenyl bedeutet, wobei der Indolyl- und Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-, 2- oder 3-fach substituiert ist mit Halogen, Nitro, C ₁ -C ₄ -Alkyl oder C ₁ -C ₄ -Alkoxy, wobei bei Mehrfachsubstitution die Reste gleich oder verschieden sind
		oder
15	R ³	sofern X -N(R) ^{3'} bedeutet, einen Rest -N(R ⁵)(R ⁶) darstellt, worin
	R ⁵ und R ⁶	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C ₁ -C ₄ -Alkyl, C ₁ -C ₃ -Alkylcarbonyl oder Phenyl bedeuten
		und
20	R ^{3'}	die Bedeutung von R ³ hat, wobei die Reste R ³ und R ^{3'} gleich oder verschieden sind oder
	R ³ und R ^{3'}	zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II



25		darstellen,
		worin
30	n	1 bis 3 ist und
	A	O, S, CH ₂ oder -N(R ⁷)- bedeutet, wobei
	R ⁷	Wasserstoff, Phenyl, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl oder C ₂ -C ₆ -Alkynyl bedeutet, wobei diese genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit
35		Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl
		oder
		-N(R ⁸) ₂ , wobei
40	R ⁸	Wasserstoff oder C ₁ -C ₃ -Alkyl bedeutet
		oder
		-COOR ⁸
		oder
		-CON(R ⁹) ₂ oder CONHR ⁷ , wobei
45	R ⁹	die Bedeutung von R ⁸ hat oder wobei (R ⁹) ₂ eine C ₄ -C ₆ -Alkylenkette darstellt, worin keine oder eine CH ₂ -Gruppe, welche nicht direkt benachbart zu dem Stickstoffatom steht, ersetzt ist durch O, S oder N-R ⁸
		oder wobei
	R ⁷	C ₁ -C ₄ -Alkoxy-carbonyl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl bedeutet
		und worin
50	R ²	die Bedeutung von R ¹ hat, wobei die Reste R ¹ und R ² gleich oder verschieden sind oder R ² nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R ³ oder R ⁴ sitzt sowie die physiologisch verträglichen Salze, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen sind, in denen R ¹ und R ² gleich oder verschieden sind und Carboxyl, deren Methyl- oder Ethylester sowie deren Diethylamide bedeutet.

55 Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Prolin- und Lysinhydroxylase hemmenden Arzneimittels.

Schließlich betrifft die Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Verwendung als

Arzneimittel.

Insbesondere betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel I zur Anwendung als Fibrosuppressiva und Immunsuppressiva sowie zur Inhibierung der Prolin- und Lysinhydroxylase und zur Beeinflussung des Stoffwechsels von Kollagen und kollagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von Clq.

5 Alle genannten Alkylreste mit mehr als 2 C-Atomen können sowohl geradkettig als auch verzweigt sein.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gelingt am einfachsten dadurch, daß man Oxidationsmittel wie z.B. Wasserstoffperoxid oder Persäuren wie Peressigsäure, Perfluoressigsäure, Perbenzoesäure oder Metachlorperbenzoesäure in Lösungsmitteln wie chlorierte Kohlenstoffe, wie z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Tri- oder Tetrachlorethylen, Benzol oder Toluol zu den zu oxidierenden Pyridinverbindungen, die ebenfalls in den obengenannten Lösungsmitteln gelöst sein können, gibt und bei Temperatur zwischen -30 und +40°C bevorzugt 0 und +25°C zwischen 30 Minuten und 3 Tagen rührt. Die Beendigung der Reaktion läßt sich beispielsweise mittels Dünnschichtchromatographie bestimmen. Vorzugsweise lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen herstellen, in dem man das Pyridinderivat und das Oxidationsmittel in äquimolaren Mengen oder bis zu einem etwa 5-fachen Überschuß an Oxidationsmittel einsetzt.

Gegebenenfalls kann auch ein Überschuß an Persäure beseitigt werden, in dem man beispielsweise gasförmig Ammoniak in die Reaktionslösung einleitet und den entstehenden Niederschlag durch Filtration von der Reaktionslösung abtrennt.

Gegebenenfalls kann die Aufarbeitung der Produkte beispielsweise durch Extraktion oder durch Chromatographie z.B. über Kieselgel erfolgen. Das isolierte Produkt kann umkristallisiert werden.

Eine allgemeine Vorschrift dieser Oxidationsmethode ist auch beispielsweise in "E. Lingsberg, Pyridine and its Derivatives, Interscience Publishers, New York, 1961, Part 2, 93" beschrieben.

25 Die Oxidation mit Wasserstoffperoxid ist beispielsweise in "E. Ochiai, J. Org. Chem. 18, 534 (1953)" beschrieben.

Die Darstellung der für die beschriebene Oxidation notwendigen unterschiedlichen Pyridinderivate wird in den schon als Stand der Technik zitierten Patentanmeldungen ausgeführt. Zu nennen sind die deutschen Patentanmeldungen P 38 26 471.4, 38 28 140.6, 39 24 093.2, 40 01 002.3 sowie den DE-A-37 03 959, 37 03 962 und 37 03 963.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und zeigen insbesondere Wirksamkeit als Hemmer der Prolin- und Lysinhydroxylase, als Fibrosuppressivum, Immunsuppressivum und Antiatherosklerotikum.

Die antifibrotische Wirkung kann im Modell der Tetrachlorkohlenstoff-induzierten Leberfibrose bestimmt werden. Dazu werden Ratten mit CCl₄ (1 ml/kg) - gelöst in Olivenöl - zweimal wöchentlich behandelt. Die Prüfsubstanz wird täglich, gegebenenfalls sogar zweimal täglich per os oder intraperitoneal - gelöst in einem geeigneten verträglichen Lösungsmittel - verabreicht. Das Ausmaß der Leberfibrose wird histologisch bestimmt und der Anteil Kollagen in der Leber per Hydroxyprolinbestimmung - wie bei Kivirikko et al. (Anal. Biochem. 19, 249 f. (1967)) beschrieben - analysiert. Die Aktivität der Fibrogenese kann durch radioimmunologische Bestimmung von Kollagenfragmenten und Prokollagenpeptiden im Serum bestimmt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in diesem Modell in Konzentration 1 - 100 mg/kg wirksam.

Die Aktivität der Fibrogenese kann durch radioimmunologische Bestimmung des N-terminalen Propeptids des Kollagens Typ-III oder der N- bzw. C-terminalen Quervernetzungsdomäne des Kollagens-Typ-IV (7s-Kollagen bzw. Typ-IV-Kollagen-NC₁) im Serum bestimmt werden.

45 Zu diesem Zweck wurden die Hydroxyprolin-, Prokollagen-III-Peptid-, 7s-Kollagen- und Typ-IV-Kollagen-NC₁-Konzentrationen in der Leber von

a) unbehandelten Ratten (Kontrolle)

b) Ratten, denen Tetrachlorkohlenstoff verabreicht wurde (CCl₄-Kontrolle)

50 c) Ratten, denen zunächst CCl₄ und anschließend eine erfindungsgemäße Verbindung verabreicht wurde gemessen (diese Testmethode wird beschrieben von Rouiller, C., experimental toxic injury of the liver; in The Liver, C. Rouiller, Vol. 2, S. 335-476, New York, Academic Press, 1964).

Ein anderes Modell zur Evaluierung der antibiotischen Wirkung ist das der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose wie bei Kelley et al. (J. Lab. Clin. Med. 96, 954, (1980)) beschrieben. Für die Evaluierung der Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Granulationsgewebe kann das Modell des Wattedauschgranuloms, wie bei Meier et al., Experimentia 6, 469 (1950) beschrieben, herangezogen werden. Im folgenden ist die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

Die Verbindungen der Formel I können als Medikamente in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie gegebenenfalls zusammen mit verträglichen pharmazeutischen Trägern enthalten.

Die Verbindungen können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche diese Verbindungen in Mischung mit einem für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Träger, wie z.B. Wasser, Gummi arabicum, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline usw. enthalten.

Sie können zu diesem Zweck oral in Dosen von 0,1 - 25 mg/kg/Tag, vorzugsweise 1 - 5 mg/kg/Tag oder parenteral in Dosen von 0,01 - 5 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,01 - 2,5 mg/kg/Tag, insbesondere 0,5 - 1,0 mg/kg/Tag, appliziert werden. Die Dosierung kann in schweren Fällen auch erhöht werden. In vielen Fällen genügen jedoch auch geringere Dosen. Diese Angaben beziehen sich auf einen Erwachsenen von etwa 75 kg Gewicht.

Die Erfindung umfaßt weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und Prophylaxe der vorstehend genannten Stoffwechselstörungen eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträgliche Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (= Wirkstoff) entweder als solche oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt bis etwa 95 %, vorteilhafterweise zwischen 10 und 75 % beträgt.

Geeignete Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind beispielsweise neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern auch Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder rektal appliziert werden.

Die aktiven Verbindungen werden mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige oder ölige Lösungen.

Als inerte Trägerstoffe können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glukose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen gewünschtenfalls mit den dafür geeigneten Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen

1 Äquivalent Pyridin-Derivat (Herstellung siehe Beschreibung) werden in Methylenchlorid vorgelegt und bei Raumtemperatur 1 Äquivalent Metachlorperbenzoesäure (MCPBA), gelöst in Methylenchlorid, zugegeben. Es wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird solange gasförmiger Ammoniak unter Eiskühlung in die Lösung geblasen, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Das Rohprodukt wird umkristallisiert oder mittels Dünnschichtchromatographie gereinigt.

Die in den folgenden Beispielen genannten Verbindungen werden gemäß dieser allgemeinen Vorschrift hergestellt.

Beispiel 1

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(2-methoxyethyl)amid-N-oxid

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-N,N'-(2-methoxyethyl)amid und 0,62 g MCPBA.

Ausbeute: 620 mg (Chrom.: Ethylacetat/Methanol 5/1)

Fp.: 102 °C

Beispiel 2

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(3-methoxypropyl)amid-N-oxid

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-N,N'-(3-methoxypropyl)amid und 1,2 g MCPBA.
Ausbeute: 0,58 g (Umkristallisation: Ethanol)

5 Fp.: 90 ° C

Beispiel 3

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-diamid-N-oxid

10

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-diamid und 1,2 g MCPBA.
Ausbeute: 0,8 g (Umkristallisation: Ethanol)

Fp.: 260 ° C

15 **Beispiel 4**

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(2-dimethoxyethyl)amid-N-oxid

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-N,N'-(2-dimethoxyethyl)amid und 1,1 g MCPBA.

20 Ausbeute: 0,5 g (Chrom.: Ethylacetat/Methanol 5/1)

Fp.: 86 ° C

Beispiel 5

25 Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(3-ethoxypropyl)amid-N-oxid

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(3-ethoxypropyl)amid und 1,5 g MCPBA.

Ausbeute: 0,34 g (Chrom.: Ethylacetat/Methanol 5/1)

Fp.: 81 ° C

30

Beispiel 6

Pyridin-2,5-dicarbonsäure-di-N,N'-(2-methoxyethyl)amid-N-oxid

35

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(2-methoxyethyl)amid und 1,3 g MCPBA.

Ausbeute: 0,4 g (Umkristallisation: Ethanol)

Fp.: 137 ° C

Beispiel 7

40

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-(2-methoxyethyl)ester-N-oxid

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-(2-methoxyethyl)ester und 1,3 g MCPBA.

Ausbeute: 0,2 g (Chrom.: Ethylacetat)

45 Fp.: Öl

Beispiel 8

Pyridin-2,5-dicarbonsäure-di-N,N'-ethylamid-N-oxid

50

Aus 1 g Pyridin-2,5-dicarbonsäure-N,N'-diethylamid und 1,8 g MCPBA.

Ausbeute: 0,4 g (Umkristallisation: Ethanol)

Fp.: 128 ° C

55 **Beispiel 9**

Pyridin-2,5-dicarbonsäure-di-N,N'-(3-methoxypropyl)amid-N-oxid

Aus 1 g Pyridin-2,5-dicarbonsäure-N,N'-(3-methoxypropyl)amid und 1,2 g MCPBA.
Ausbeute: 0,3 g (Umkristallisation: Diethylether/Methanol)
Fp.: 123 °C

5 **Beispiel 10**

2,4-Di-[(morpholin-1-yl)-carbonyl]-pyridin-N-oxid

Aus 1 g 2,4-Di-[(morpholin-1-yl)-carbonyl]-pyridin und 1,2 g MCPBA.
10 Ausbeute: 0,5 g (Chrom.: Ethylacetat/Methanol 5/1)
Fp.: Öl

Beispiel 11

15 Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(4-hydroxybutyl)-amid-N-Oxid

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(4-hydroxybutyl)-amid und 0,8 g MCPBA.
Ausbeute: 0,82 g (Ethanol)
Fp.: 88 °C

20

Beispiel 12

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-cyclohexyl-amid-N-Oxid

25 Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-cyclohexyl-amid und 0,75 g MCPBA.
Ausbeute: 0,59 g (Ethanol)
Fp.: 153 °C

Beispiel 13

30

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-(3-chlorbenzyl)-amid-N-oxid

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-(3-chlorbenzyl)-amid und 0,65 g MCPBA.
Ausbeute: 0,76 g (Toluol)
35 Fp.: 112 °C

Beispiel 14

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-(4-methylbenzyl)-amid-N-oxid

40

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-(4-methylbenzyl)-amid und 1,2 g MCPBA.
Ausbeute: 0,72 g (Toluol)
Fp.: 153 °C

45 **Beispiel 15**

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-(4-chlorbutyl)-ester-N-oxid

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-(4-chlorbutyl)-ester und 0,75 g MCPBA.
50 Ausbeute: 0,83 g (Ethanol)
Fp.: 98 °C

Beispiel 16

55 Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-cyclohexyl-ester-N-oxid

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-cyclohexyl-ester und 0,75 g MCPBA.
Ausbeute: 0,87 g

Öl, MS = 348 (M + H) Molmasse 347

Beispiel 17

5 Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-(methoxycarbonylmethyl)-ester-N-oxid

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-(methoxycarbonylmethyl)-ester und 1.1 g MCPBA.

Ausbeute: 0.81 g

Öl, MS = 328 (M + H) Molmasse 327

10

Beispiel 18

Pharmakologische Wirksamkeit

15 Um die effiziente Inhibition der Prolin-hydroxylase und der Lysin-hydroxylase durch die Verbindungen gemäß der Erfindung zu zeigen, werden die Konzentrationen von Bilirubin, Bile-Säuren und Gamma GT im Serum von

a) unbehandelten Ratten (Kontrolle),

b) mit CCl₄ behandelten Ratten,

20 c) Ratten, denen zuerst CCl₄ und anschließend eine Verbindung gemäß der Erfindung gegeben wurden, gemessen. (Die Methode ist beschrieben von Rouiller, C., Experimental toxic injury of the liver; in The Liver, C. Rouiller, Vol. 2, Seiten 335-476, New York, Academic Press 1964).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

25 Tabelle 1:

Wirkung von Prolyl-hydroxylase-Inhibitoren auf durch CCl₄

30 induzierte Leberfibrose in Ratten

	Behandlung	Dosis ^a		Bilirubin	Bile acids	Gamma GT
		mg/kg	N			
35	Kontrolle	-	5	1,76 ± 0,27	26 ± 6,8	2 ± 0
	CCl ₄	-	22	4,98 ± 1,06	81 ± 8,7	5,3 ± 1,4
	Beispiel 1	20	12	6,30 ± 5,4	97 ± 76	4,3 ± 3,1
40				(0)	(0)	(27)
	Beispiel 2	20	11	2,90 ± 0,94*	71 ± 42	3,3 ± 2,2*
				(65)	(18)	(59)

45

Die Resultate sind Mittelwerte ± Standardabweichung,

*p < 0,05 gegen CCl₄-Behandlung,

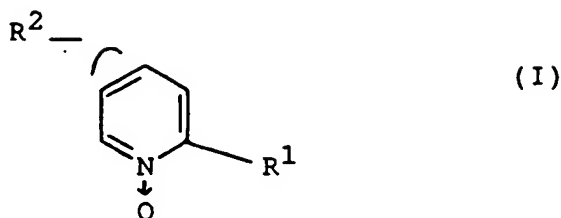
50 Werte in Klammern bedeuten die prozentuale Verbesserung gegenüber einer ausschließlichen CCl₄-Behandlung.

a: totale tägliche orale Dosis.

55

Patentansprüche

1. 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der Formel I



worin

R^1 -C(O)-X- R^3 bedeutet, wobei
 X O oder -N($R^{3'}$)-bedeutet und
 R^3 Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_2 - C_{12} -Alkenyl, C_2 - C_{12} -Alkynyl, nichtbenzoanneliertes oder benzoanneliertes C_5 - C_7 -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R^3 genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder mehreren gleichen oder unterschiedlichen Resten R^4 , wobei
 R^4 Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Nitroxy, Amino, Carboxyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_4 -Alkyl- oder -dialkylamino, Indolyl oder Phenyl bedeutet, wobei der Indolyl- oder Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-, 2- oder 3-fach substituiert ist mit Halogen, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, wobei bei Mehrfachsubstitution die Reste gleich oder verschieden sind

oder

R^3 sofern X -N($R^{3'}$) bedeutet, einen Rest -N(R^5)(R^6) darstellt, worin
 R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkylcarbonyl oder Phenyl bedeuten

und

$R^{3'}$ die Bedeutung von R^3 hat, wobei die Reste R^3 und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind
 oder
 R^3 und $R^{3'}$ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II



darstellen,
worin

n 1 bis 3 ist und
 A O, S, CH_2 oder -N(R^7)- bedeutet, wobei
 R^7 Wasserstoff, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl bedeutet, wobei diese genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit

Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, ausgewählt

aus: Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl

oder

-N(R⁸)₂, wobei

R⁸ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet

oder

-COOR⁸

oder

-CON(R⁹)₂ oder CONHR⁷, wobei

R⁹ die Bedeutung von R⁸ hat oder wobei (R⁹)₂ eine C₄-C₆-Alkylenkette darstellt, worin keine oder eine CH₂-Gruppe, welche nicht direkt benachbart zu dem Stickstoffatom steht, ersetzt ist durch O, S oder N-R⁸

oder wobei

R⁷ C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet

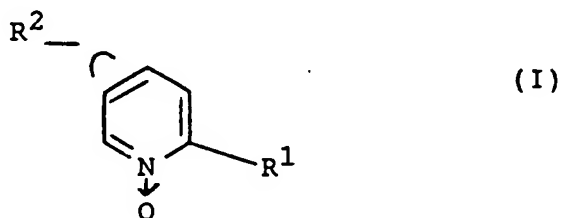
und worin

R² die Bedeutung von R¹ hat, wobei die Reste R¹ und R² gleich oder verschieden sind

oder R² nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R³ oder R⁴ sitzt

sowie die physiologisch verträglichen Salze, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen sind, in denen R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Carboxyl, deren Methyl- oder Ethylester sowie deren Diethylamide bedeutet.

2. 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der Formel I



worin

R¹ -C(O)-X-R³ bedeutet, wobei
 x O oder -N(R^{3'})-bedeutet und
 R³ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R³ genannten Reste unsubstituiert sind oder

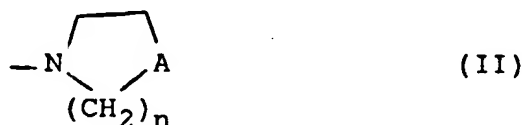
substituiert sind mit einem oder zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R^4 ,
wobei
 R^4 Halogen, Hydroxy, Cyano, Amino, Carboxyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1 -
5 C_4 -Alkyl- oder -dialkylamino, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest unsubstitu-
iert ist oder 1-fach substituiert ist mit Halogen, C_1 - C_2 -Alkyl oder C_1 - C_2 -Alkoxy,

und

10 $R^{3'}$ die Bedeutung von R^3 hat, wobei die Reste R^3 und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind
oder

R^3 und $R^{3'}$ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der
Formel II

15



20

darstellen,
worin

25

n 1 bis 3 ist und

A O, CH_2 oder $-N(R^7)-$ bedeutet, wobei

R^7 Wasserstoff, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, bedeutet, wobei diese genannten Reste unsubstitu-
iert sind oder substituiert sind mit Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder
30 ein- oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren gleichen oder verschie-
denen Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy,
Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl,

R^7 C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl bedeutet
und worin

35

R^2 die Bedeutung von R^1 hat, wobei die Reste R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind

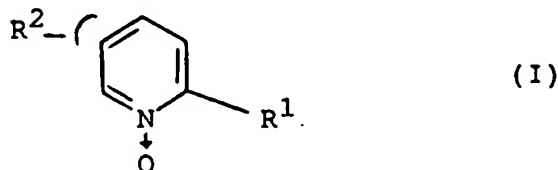
oder R^2 nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R^3 oder R^4 sitzt

40

sowie die physiologisch verträglichen Salze, wobei die Verbindungen der allgemeinen
Formel I ausgenommen sind, in denen R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und
Carboxyl, deren Methyl- oder Ethylester sowie deren Diethylamide bedeutet.

45 3. 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der Formel I

50



55

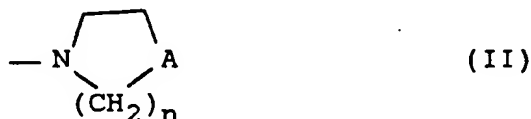
worin

R^1 $-C(O)-X-R^3$ bedeutet, wobei

x O oder -N(R^{3'})-bedeutet und
 R³ Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl, C₆-Cycloalkyl, Phenyl, oder Pyridyl bedeutet, wobei diese für R³ genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder zwei gleichen Resten R⁴, wobei
 5 R⁴ Hydroxy, Amino, Carboxyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-fach substituiert ist mit Methyl oder Methoxy

und

R^{3'} die Bedeutung von R³ hat, wobei die Reste R³ und R^{3'} gleich oder verschieden sind oder
 R³ und R^{3'} zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II



darstellen,
 worin

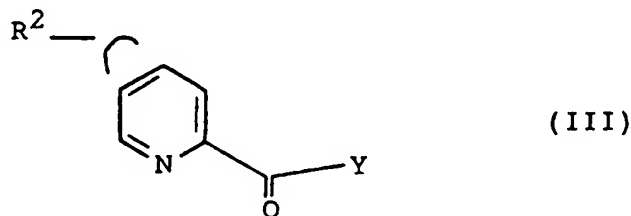
n 2 ist und
 A O oder CH₂ bedeutet,
 30 und worin

R² die Bedeutung von R¹ hat, wobei die Reste R¹ und R² gleich oder verschieden sind
 35 oder R² nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R³ oder R⁴ sitzt

sowie die physiologisch verträglichen Salze, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen sind, in denen R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Carboxyl, deren Methyl- oder Ethylester sowie deren Diethylamide bedeutet.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel III



worin Y Halogen, Hydroxy oder Alkoxy bedeutet

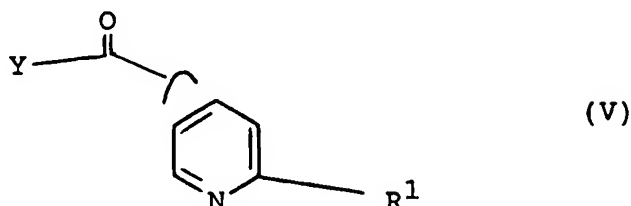
mit einer Verbindung der Formel IV



5 worin X und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt oder daß man

b) eine Verbindung der Formel V

10



15

20 worin Y Halogen, Hydroxy oder Alkoxy bedeutet, mit einer Verbindung der Formel VI



25

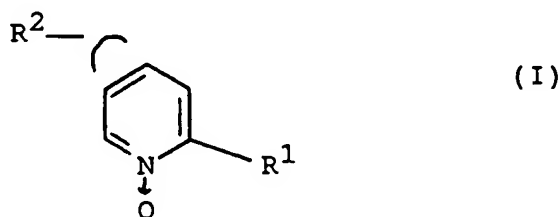
worin X und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

daß man gegebenenfalls in der Seitenkette R³ einen weiteren Substituenten einführt und daß man anschließend die so erhaltene Verbindung in das N-Oxid überführt und gegebenenfalls anschließend die so erhaltene Verbindung in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

30

5. 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-Oxide der Formel I

35



40

worin

45

R¹ -C(O)-X-R³ bedeutet, wobei
X O oder -N(R³)-bedeutet und
R³ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkynyl, nichtbenzoanneliertes oder benzoanneliertes C₅-C₇-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R³ genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder mehreren gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁴, wobei
R⁴ Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Nitroxy, Amino, Carboxyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkyl- oder -dialkylamino, Indolyl oder Phenyl bedeutet, wobei der Indolyl- oder Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-, 2- oder 3-fach substituiert ist mit Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, wobei bei Mehrfachsubstitution die Reste gleich oder verschieden sind

50

55

oder

R^3 sofern $X-N(R^3)$ bedeutet, einen Rest $-N(R^5)(R^6)$ darstellt, worin
 R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkylcarbonyl oder
 Phenyl bedeuten

und

$R^{3'}$ die Bedeutung von R^3 hat, wobei die Reste R^3 und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind
 oder
 R^3 und $R^{3'}$ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der
 Formel II



darstellen,
 worin

n 1 bis 3 ist und
 A O, S, CH_2 oder $-N(R^7)-$ bedeutet, wobei
 R^7 Wasserstoff, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl bedeutet, wobei
 diese genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit

Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, ausgewählt
 aus: Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und
 Trifluormethyl

oder

$-N(R^8)_2$, wobei

R^8 Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl bedeutet

oder

$-COOR^8$

oder

$-CON(R^9)_2$ oder $CONHR^7$, wobei

R^9 die Bedeutung von R^8 hat oder wobei $(R^9)_2$ eine C_4 - C_6 -Alkylenkette darstellt, worin
 keine oder eine CH_2 -Gruppe, welche nicht direkt benachbart zu dem Stickstoffatom
 steht, ersetzt ist durch O, S oder $N-R^8$

oder wobei

R^7 C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl bedeutet

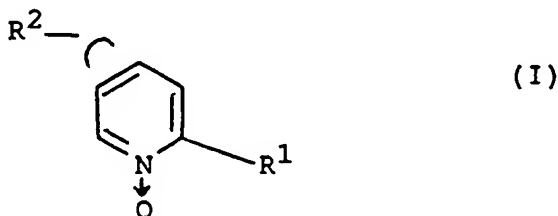
und worin

5 R^2 die Bedeutung von R^1 hat, wobei die Reste R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind
oder R^2 nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R^3 oder R^4 sitzt
sowie die physiologisch verträglichen Salze, zur Anwendung als Arzneimittel

10

6. 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der Formel I

15



20

worin

25

R^1 -C(O)-X- R^3 bedeutet, wobei
X O oder -N($R^{3'}$)-bedeutet und
 R^3 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_5 - C_7 -Cycloalkyl, Aryl oder
Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R^3 genannten Reste unsubstituiert sind oder
substituiert sind mit einem oder zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R^4 ,
wobei

30

R^4 Halogen, Hydroxy, Cyano, Amino, Carboxyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1 -
 C_4 -Alkyl- oder -dialkylamino, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest unsubstitu-
iert ist oder 1-fach substituiert ist mit Halogen, C_1 - C_2 -Alkyl oder C_1 - C_2 -Alkoxy,

35

und

40

$R^{3'}$ die Bedeutung von R^3 hat, wobei die Reste R^3 und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind
oder
 R^3 und $R^{3'}$ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der
Formel II

45



50

darstellen,
worin

55

n 1 bis 3 ist und
A O, CH_2 oder -N(R^7)- bedeutet, wobei
 R^7 Wasserstoff, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, bedeutet, wobei diese genannten Reste unsubstitu-
iert sind oder substituiert sind mit Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder ein-
oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren gleichen oder verschie-

denen Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl
 R^7 C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl bedeutet

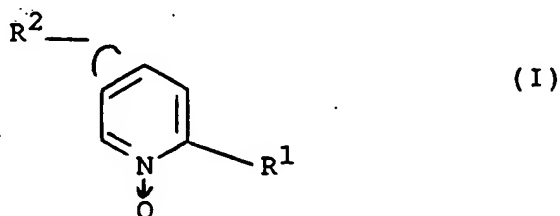
5 und worin

R^2 die Bedeutung von R^1 hat, wobei die Reste R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind

10 oder R^2 nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R^3 oder R^4 sitzt

sowie die physiologisch verträglichen Salze, zur Inhibierung der Prolin- und Lysinh-ydroxylase.

15 7. 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der Formel I



25

worin

30 R^1 $-C(O)-X-R^3$ bedeutet, wobei
 X O oder $-N(R^{3'})$ -bedeutet und
 R^3 Wasserstoff, C_1 - C_5 -Alkyl, C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, oder Pyridyl bedeutet, wobei diese für R^3 genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder zwei gleichen Resten R^4 , wobei

35 R^4 Hydroxy, Amino, Carboxyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-fach substituiert ist mit Methyl, Methoxy

und

40

$R^{3'}$ die Bedeutung von R^3 hat, wobei die Reste R^3 und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind oder

45 R^3 und $R^{3'}$ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II



55

darstellen,
 worin

55

n 2 ist und
 A O, CH_2 oder bedeutet

und worin

5 R^2 die Bedeutung von R^1 hat, wobei die Reste R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind
oder R^2 nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R^3 oder R^4 sitzt
sowie die physiologisch verträglichen Salze, zur Anwendung als Fibrosuppressiva und
10 Immunsuppressiva.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 5 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

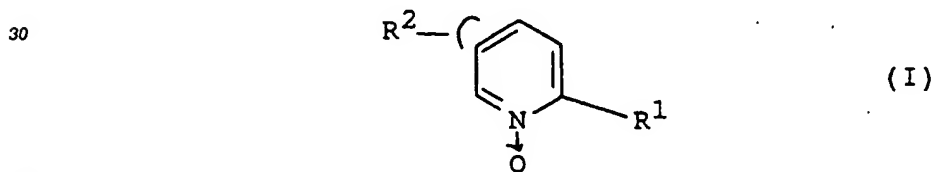
15 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 5 zur Beeinflussung des Stoffwechsels von Collagen und collagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von $C1_q$.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 5 zur Behandlung von Störungen des Stoffwechsels von Collagen und collagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von $C1_q$.

20 11. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger in eine geeignete Darreichungsform überführt.

25 **Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat: ES**

1. Verfahren zur Herstellung von 2,4- und 2,5-substituierten Pyridin-N-oxiden der Formel I



worin

40 R^1 -C(O)-X- R^3 bedeutet, wobei
 X O oder -N($R^{3'}$)-bedeutet und
 R^3 Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_2 - C_{12} -Alkenyl, C_2 - C_{12} -Alkynyl, nichtbenzoanneliertes oder benzoanneliertes C_5 - C_7 -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R^3
45 genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder mehreren gleichen oder unterschiedlichen Resten R^4 , wobei
 R^4 Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Nitroxy, Amino, Carboxyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl, C_1 - C_4 -Alkyl- oder -dialkylamino, Indolyl oder Phenyl bedeutet, wobei der Indolyl- oder Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-, 2- oder 3-fach substituiert ist mit Halogen, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, wobei bei Mehrfachsubstitution die
50 Reste gleich oder verschieden sind

oder

55 R^3 sofern X -N($R^{3'}$) bedeutet, einen Rest -N(R^5)(R^6) darstellt, worin
 R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkyl-carbonyl oder Phenyl bedeuten

und

5 $R^{3'}$ die Bedeutung von R^3 hat, wobei die Reste R^3 und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind
oder
 R^3 und $R^{3'}$ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II



15 darstellen,
worin

20 n 1 bis 3 ist und
 A O, S, CH_2 oder $-N(R^7)-$ bedeutet, wobei
 R^7 Wasserstoff, Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkynyl bedeutet, wobei diese genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit

25 Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl

oder

30 $-N(R^8)_2$, wobei

35 R^8 Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl bedeutet

oder

$-COOR^8$

40 oder

$-CON(R^9)_2$ oder $CONHR^7$, wobei

45 R^9 die Bedeutung von R^8 hat oder wobei $(R^9)_2$ eine C_4-C_6 -Alkylenkette darstellt, worin keine oder eine CH_2 -Gruppe, welche nicht direkt benachbart zu dem Stickstoffatom steht, ersetzt ist durch O, S oder $N-R^8$

oder wobei

50 R^7 C_1-C_4 -Alkoxycarbonyl oder C_3-C_7 -Cycloalkyl bedeutet

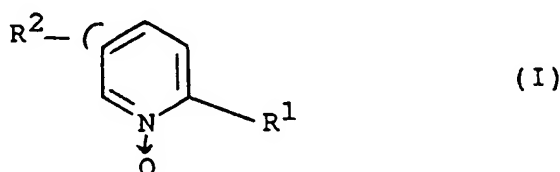
und worin

55 R^2 die Bedeutung von R^1 hat, wobei die Reste R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind

oder R² nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R³ oder R⁴ sitzt

sowie die physiologisch verträglichen Salze, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen sind, in denen R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Carboxyl, deren Methyl- oder Ethylester sowie deren Diethylamide bedeutet.

2. Verfahren zur Herstellung von 2,4- und 2,5-substituierten Pyridin-N-oxiden der Formel I



worin

R¹ -C(O)-X-R³ bedeutet, wobei
 X O oder -N(R^{3'})-bedeutet und
 R³ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₅-Alkenyl, C₂-C₅-Alkynyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R³ genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁴, wobei
 R⁴ Halogen, Hydroxy, Cyano, Amino, Carboxyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkyl- oder oder -dialkylamino, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-fach substituiert ist mit Halogen, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy,

und

R^{3'} die Bedeutung von R³ hat, wobei die Reste R³ und R^{3'} gleich oder verschieden sind oder
 R³ und R^{3'} zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II



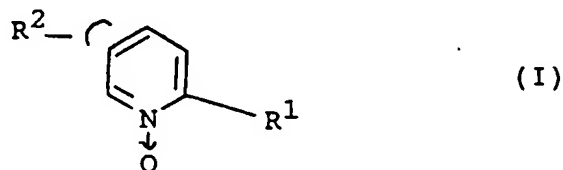
darstellen,
 worin

n 1 bis 3 ist und
 A O, CH₂ oder -N(R⁷)- bedeutet, wobei
 R⁷ Wasserstoff, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, bedeutet, wobei diese genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl,
 R⁷ C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet und worin

R^2 die Bedeutung von R^1 hat, wobei die Reste R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind
oder R^2 nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R^3 oder R^4 sitzt

sowie die physiologisch verträglichen Salze, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen sind, in denen R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Carboxyl, deren Methyl- oder Ethylester sowie deren Diethylamide bedeutet.

3. Verfahren zur Herstellung von 2,4- und 2,5-substituierten Pyridin-N-oxiden der Formel I



worin

R^1 $-C(O)-X-R^3$ bedeutet, wobei
X O oder $-N(R^{3'})$ -bedeutet und
 R^3 Wasserstoff, C_1-C_5 -Alkyl, C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, oder Pyridyl bedeutet, wobei diese für R^3 genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder zwei gleichen Resten R^4 , wobei
 R^4 Hydroxy, Amino, Carboxyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxycarbonyl, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-fach substituiert ist mit Methyl oder Methoxy

und

$R^{3'}$ die Bedeutung von R^3 hat, wobei die Reste R^3 und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind oder
 R^3 und $R^{3'}$ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II



darstellen,
worin

n 2 ist und
A O oder CH_2 bedeutet,

und worin

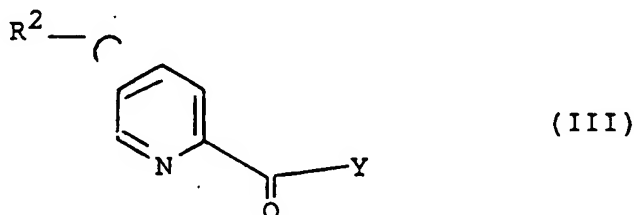
R^2 die Bedeutung von R^1 hat, wobei die Reste R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind
oder R^2 nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R^3 oder R^4 sitzt

sowie die physiologisch verträglichen Salze, wobei die Verbindungen der allgemeinen

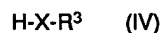
Formel I ausgenommen sind, in denen R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Carboxyl, deren Methyl- oder Ethylester sowie deren Diethylamide bedeutet.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel III

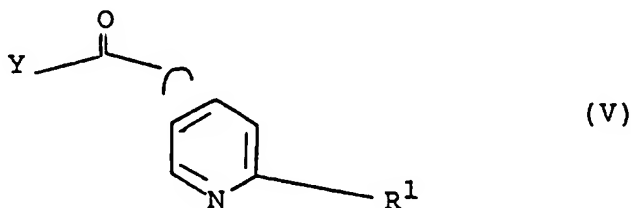


worin Y Halogen, Hydroxy oder Alkoxy bedeutet mit einer Verbindung der Formel IV

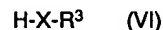


worin X und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt oder daß man

b) eine Verbindung der Formel V



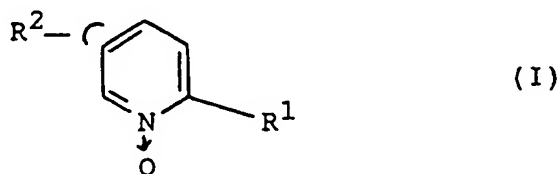
worin Y Halogen, Hydroxy oder Alkoxy bedeutet, mit einer Verbindung der Formel VI



worin X und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

daß man gegebenenfalls in der Seitenkette R³ einen weiteren Substituenten einführt und daß man anschließend die so erhaltene Verbindung in das N-Oxid überführt und gegebenenfalls anschließend die so erhaltene Verbindung in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

5. Verfahren zur Herstellung von 2,4- und 2,5-substituierten Pyridin-N-Oxiden der Formel I



worin

5 R^1 $-C(O)-X-R^3$ bedeutet, wobei
 X O oder $-N(R^{3'})$ -bedeutet und
 R^3 Wasserstoff, C_1-C_{12} -Alkyl, C_2-C_{12} -Alkenyl, C_2-C_{12} -Alkynyl, nichtbenzoanneliertes oder benzoanneliertes C_5-C_7 -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R^3 genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder mehreren gleichen oder unterschiedlichen Resten R^4 , wobei
 10 R^4 Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Nitroxy, Amino, Carboxyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1-C_4 -Alkyl- oder -dialkylamino, Indolyl oder Phenyl bedeutet, wobei der Indolyl- oder Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-, 2- oder 3-fach substituiert ist mit Halogen, Nitro, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy, wobei bei Mehrfachsubstitution die Reste gleich oder verschieden sind

15

oder

20 R^3 sofern $X-N(R^{3'})$ bedeutet, einen Rest $-N(R^5)(R^6)$ darstellt, worin
 R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_3 -Alkylcarbonyl oder Phenyl bedeuten

und

25

$R^{3'}$ die Bedeutung von R^3 hat, wobei die Reste R^3 und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind
 oder
 R^3 und $R^{3'}$ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II

30



35

darstellen,
 worin

40

n 1 bis 3 ist und
 A O, S, CH_2 oder $-N(R^7)$ - bedeutet, wobei
 R^7 Wasserstoff, Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkynyl bedeutet, wobei
 45 diese genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit

Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl

50

oder

$-N(R^8)_2$, wobei

55

R^8 Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl bedeutet

oder

-COOR⁸

5

oder

-CON(R⁹)₂ oder CONHR⁷, wobei

10

R⁹ die Bedeutung von R⁸ hat oder wobei (R⁹)₂ eine C₄-C₆-Alkylenkette darstellt, worin keine oder eine CH₂-Gruppe, welche nicht direkt benachbart zu dem Stickstoffatom steht, ersetzt ist durch O, S oder N-R⁸

oder wobei

15

R⁷ C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet

und worin

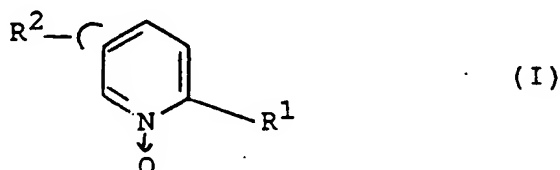
20

R² die Bedeutung von R¹ hat, wobei die Reste R¹ und R² gleich oder verschieden sind oder R² nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R³ oder R⁴ sitzt sowie die physiologisch verträglichen Salze, zur Anwendung als Arzneimittel

25

6. Verfahren zur Herstellung von 2,4- und 2,5-substituierten Pyridin-N-oxiden der Formel I

30



35

worin

40

R¹ -C(O)-X-R³ bedeutet, wobei
 X O oder -N(R^{3'})-bedeutet und
 R³ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R³ genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁴, wobei
 R⁴ Halogen, Hydroxy, Cyano, Amino, Carboxyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkyl- oder -dialkylamino, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-fach substituiert ist mit Halogen, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy,

45

50

und

55

R^{3'} die Bedeutung von R³ hat, wobei die Reste R³ und R^{3'} gleich oder verschieden sind oder
 R³ und R^{3'} zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II



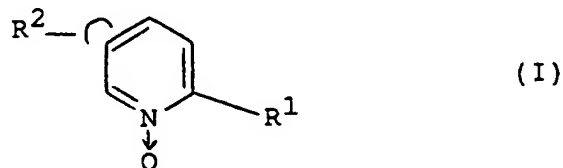
darstellen,
worin

n 1 bis 3 ist und
A O, CH₂ oder -N(R⁷)- bedeutet, wobei
R⁷ Wasserstoff, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, bedeutet, wobei diese genannten Reste unsubstitu-
iert sind oder substituiert sind mit Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder
ein- oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren gleichen oder verschie-
denen Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy,
Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl,
R⁷ C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet

und worin

R² die Bedeutung von R¹ hat, wobei die Reste R¹ und R² gleich oder verschieden sind
oder R² nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R³ oder R⁴ sitzt
sowie die physiologisch verträglichen Salze, zur Inhibierung der Prolin- und Lysinh-
ydroxylase.

7. Verfahren zur Herstellung von 2,4- und 2,5-substituierten Pyridin-N-oxiden der Formel I



worin

R¹ -C(O)-X-R³ bedeutet, wobei
X O oder -N(R^{3'})-bedeutet und
R³ Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl, C₆-Cycloalkyl, Phenyl, oder Pyridyl bedeutet, wobei diese
für R³ genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder zwei
gleichen Resten R⁴, wobei
R⁴ Hydroxy, Amino, Carboxyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, oder Phenyl bedeu-
tet, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-fach substituiert ist mit Methyl,
Methoxy

und

R^{3'} die Bedeutung von R³ hat, wobei die Reste R³ und R^{3'} gleich oder verschieden sind
oder
R³ und R^{3'} zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der
Formel II



darstellen,
worin

n 2 ist und
A O, CH₂ oder bedeutet,

und worin

R² die Bedeutung von R¹ hat, wobei die Reste R¹ und R² gleich oder verschieden sind

oder R² nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R³ oder R⁴ sitzt

sowie die physiologisch verträglichen Salze, zur Anwendung als Fibrosuppressiva und Immunsuppressiva.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 5 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 5 zur Beeinflussung des Stoffwechsels von Collagen und collagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von C1_q.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 5 zur Behandlung von Störungen des Stoffwechsels von Collagen und collagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von C1_q.

11. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger in eine geeignete Darreichungsform überführt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 91110343

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 8)
X	CHEMICAL ABSTRACTS vol. 97, no. 25, 20. Dezember 1982, no. 215892f, Columbus, Ohio, US; & JP 82109792 (BANYU PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 08.07.1982 * ganzes Dokument *	1	C07D213/89
A	CHEMICAL ABSTRACTS vol. 67, no. 21, 20. November 1967, no. 98869w, Columbus, Ohio, US; & MILOS CHVAPIL et al.: "Mechanism of the anti-fibrous effect of poly(vinyl-pyridine -N-oxide)" & Prac.Lek. 19(5), 206-11 (1967) * ganzes Dokument *		
A	EP-A-0278452 (HOECHST AG) * ganzes Dokument *	1-8, 11	
A	EP-A-0278453 (HOECHST AG) * ganzes Dokument *	1-8, 11	
X	JOURNAL OF PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY vol. 3, 489-92 (1990); B. BRYCKI et al.: "Kinetics and mechanism of acid hydrolysis of 2-carboethoxypyridine N-oxides" * Beispiele 2, 3; Seite 490 *	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 8)
			C07D213/00 C07J9/00
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-8, 11 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: 9, 10 Grund für die Beschränkung der Recherche: 9, 10</p> <p>Art. 52(4) EPÜ</p>			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
BERLIN		23.09.1991	FRELON, D.
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			